

肝内胆管结石相关肝内胆管癌的临床资料及肿瘤标志物分析

陈勇治 王 俊

湖南师范大学第一附属医院/湖南省人民医院 肝胆外科 湖南长沙 410005

摘 要: **目的:** 1.探讨肝胆管结石相关肝内胆管癌(HL-ICC)的危险因素及临床特征,提高诊断和治疗水平。2.研究肿瘤标志物CA199、癌胚抗原CEA对肝胆管结石相关肝内胆管癌的诊断价值。**方法:** 采用回顾性病例对照研究,收集湖南省人民医院胆道外科2010年1月—2012年12月间,其中肝胆管结石相关肝内胆管癌患者有63例被纳入为肿瘤组和同期单纯肝胆管结石患者192例纳入结石组,对相关因素采用单因素,并对单因素分析中存在统计学差异的因素采取logistic回归模型多因素分析。收集上述病例一般资料、血清学指标以及病理活检结果,结合两组病人收集的临床数据分析影响诊断的因素。**结果:** 1.单因素分析显示,存在统计学差异的因素有:发病早期取石($P=0.002$)、家族肿瘤史($P<0.001$)、胆肠吻合手术史($P=0.022$)、乙肝病史($P=0.023$)。对单因素分析中存在统计学差异的因素采用Logistic回归分析结果显示:胆肠吻合手术史($OR=5.114$, 95%CI: 1.734-15.097, $P=0.004$),家族肿瘤史($OR=16.831$, 95%CI: 1.938-146.21, $P=0.011$),乙肝病史($OR=3.621$, 95%CI: 1.333-9.834, $P=0.012$)是肝胆管结石相关肝内胆管癌的危险因素;而发病早期取石($OR=0.315$, 95%: 0.128-0.771, $P=0.011$)是肝胆管结石相关肝内胆管癌的保护因素。2.肿瘤组患者CA199的阳性率84.1%,结石组中阳性率为44.2%;两者比较 $P<0.05$,差别有统计学意义。CEA在肿瘤组的阳性率71.4%,肝胆管结石组中阳性率为42.1%;两者比较 $P<0.05$,差别有统计学意义。CA199及CEA在肿瘤组升高程度及阳性率均高于结石组患者,表明CA199、CEA在两者鉴别诊断中有一定指导意义。CA199、CEA单独及联合检查结果表明:CA199与CEA检测相比,CA199检测HL-ICC的灵敏度较高,特异度较低,差异存在统计学意义($P<0.05$);CA199+CEA与CA199、CEA单独检测相比,其检测结果敏感度虽低,但特异度升高,差异存在统计学意义($P<0.05$)。通过绘制ROC曲线比较分析表明:CA199联合CEA诊断价值优于CA199、CEA单独检测的诊断价值。**结论:** 1.胆肠吻合手术史、乙肝病史、家族肿瘤史是肝胆管结石相关肝内胆管癌的危险因素;发病早期取石是其保护因素,可能降低肝内胆管癌发生率,对预防肝胆管结石癌变,改善预后有积极作用。2.CA199、CEA对肝胆管结石相关肝内胆管癌与单纯肝内胆管结石的鉴别有一定的指导意义。CA199、CEA单独及联合检查结果表明:CA199与CEA检测相比,CA199检测HL-ICC的灵敏度较高,特异度较低;CA199+CEA与CA199、CEA单独检测相比,其检测结果敏感度虽低,但特异度升高。CA199联合CEA诊断价值优于CA199、CEA单独检测的诊断价值。

关键词: 肝内胆管癌;肝胆管结石;CEA;CA199

Analysis of clinical data and tumor markers of hepatolithiasis-associated intrahepatic cholangiocarcinoma

Abstract: **Objective:** 1.To investigate the risk factors and clinical features of hepatolithiasis-associated intrahepatic cholangiocarcinoma (HL-ICC) and to improve the diagnosis and treatment. 2.To study the diagnostic value of CEA and CA242 in hepatolithiasis-associated intrahepatic cholangiocarcinoma. **Methods:** A retrospective case-control study was conducted, collecting 63 patients with HL-ICC as tumor group and 193 patients with simple intrahepatic bile duct stones as stones group

作者简介: 陈勇治,湖南师范大学第一附属医院/湖南省人民医院,肝胆外科,主要从事肝胆胰外科方面的研究。

通信作者简介: 王俊, Email: 13907310355@139.com

in the Department of Hepatobiliary Surgery of Hunan Provincial People's Hospital from January 2010 to December 2012. Univariate analysis and multivariate logistic regression model were used to analyze the relevant risk factors. The above cases were collected general information, serological indicators and pathological biopsy results, combined with data collected from two groups of patients to analyze the factors that affect the diagnosis. **Results:** 1. The results of univariate analysis showed early removal of stones ($P = 0.002$), family history of cancer ($P < 0.001$), the history of cholangioenterostomy ($P = 0.022$) and the history of hepatitis B virus ($P = 0.023$) were associated with the incidence of HL-ICC. The results of Multivariate analysis suggested history of cholangioenterostomy ($OR = 5.114$, 95% CI: 1.734-15.097, $P = 0.004$), family history of cancer ($OR = 16.831$, 95% CI: 1.938-146.21, $P = 0.011$), the history of hepatitis B virus ($OR = 3.621$, 95% CI: 1.333-9.834, $P = 0.012$) were risk factors for HL-ICC. Early removal of stones ($OR = 0.315$, 95% CI: 0.128-0.771, $P = 0.011$) was the protective factors. 2. The positive rate of CA199 in patients with hepatolithiasis-related intrahepatic cholangiocarcinoma was 84.1%, and the positive rate in hepatolithiasis group was 44.2%. There was a statistically significant difference between the two groups ($P < 0.05$). The positive rate of CEA in the tumor group was 71.4%, and the positive rate in the hepatolithiasis group was 42.1%. There was a statistically significant difference between the two groups ($P < 0.05$). The increase and positive rate of CA199 and CEA in the tumor group were higher than those in the stone group, indicating that CA199 and CEA have certain guiding significance in the differential diagnosis. That the results of separate detection with CA199 or CEA and joint detection with CA199 and CEA showed that compared with CEA, CA199 had higher sensitivity and lower specificity in detecting HL-ICC, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Compared with separate detection with CA199 or CEA, although the sensitivity of the CA199+CEA test was low, the specificity increased. There was a statistically significant difference between the two groups ($P < 0.05$). The comparative analysis of the ROC curve showed that the diagnostic value of CA199 combined with CEA was better than the diagnostic value of separate detection with CA199 or CEA. **Conclusions:** 1. The history of cholangioenterostomy, family history of cancer, the history of hepatitis B virus were risk factors for HL-ICC. Early removal of stones was the protective factors, it may reduce the incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma and play a positive role in the prevention of HL-ICC and improve prognosis. 2. CA199 and CEA have certain guiding significance in the differential diagnosis of HL-ICC and simple intrahepatic bile duct stones. That the results of separate detection with CA199 or CEA and joint detection with CA199 and CEA showed that compared with CEA, CA199 had higher sensitivity and lower specificity in detecting HL-ICC. Compared with separate detection with CA199 or CEA, although the sensitivity of the CA199+CEA test was low, the specificity increased. The diagnostic value of CA199 combined with CEA was better than the diagnostic value of separate detection with CA199 or CEA.

Keywords: Intrahepatic cholangiocarcinoma; Hepatolithiasis; CEA; CA199

胆石病是亚洲和西方国家的常见疾病。肝胆管结石在西方国家比较少见,在东亚地区如中国、日本、韩国等就比较多见^[1-4]。它是一种良性疾病,但由于胆管炎、胆道狭窄、肝脓肿、肝萎缩、肝硬化等致使其预后较差^[5-7]。肝内胆管癌(ICC)的一个重要危险因素之一是肝胆管结石^[8-9]。它是肝内胆管癌预后差的重要因素之一^[10-12]。肝内胆管癌是一种来源于二级肝内胆管上皮细胞的恶性肿瘤。在肝胆管结石患者中,肝内胆管癌变的发生率约为3%-10%^[13-15]。肝胆管结石作为肝内胆管癌的危险因素,已逐渐得到公认^[13]。肝胆管结石相关肝内胆管癌(HL-ICC)在影像学上易与肝脓肿等良性疾病及肝细胞癌混淆^[16],故术前诊断率很低;同时肝胆管结石相关肝内胆管癌恶性程度高,治疗效果不佳、预后较差,5年

生存率仅有10%左右^[17]。

因此,探究其危险因素以及临床特征、提高术前诊断准确率,做到及时发现、治疗肝胆管结石相关肝内胆管癌,从而改善预后都有着重要意义。本研究对我院3年内收治的肝胆管结石患者及肝胆管结石相关肝内胆管癌患者临床资料进行分析,探讨早期诊断、降低和预防其发生的临床策略。

1. 方法与资料

1.1 研究对象

本研究采取回顾性病例对照研究,纳入我院2010年1月至2015年12月在湖南省人民医院胆道外一科行肝叶切除或活检术治疗,并术后病理切片诊断证实为肝胆管结石相关肝内胆管癌,各项影响学检查必须是各科固定

的两位主任医师诊断的患者164例,排除远端胆管癌31例,肝门胆管癌39例,单纯胆管24例,存在8年内其他肿瘤病史患者9例,剩余63例患者入选肝胆管结石相关肝内胆管癌组(肿瘤组);选取同期行肝叶切除术或活检术,影像学及术中诊断为肝胆管结石、各项影响学检查必须是各科固定的两位主任医师诊断、并术后病理证实未合并癌变的病例263例,排除其他肿瘤病史及临床资料不全患者;最终得单纯肝内胆管结石组(结石组)纳入192例患者。

1.1.1 入组标准

1) 肿瘤组:符合肝胆管结石相关肝内胆管癌的临床诊断标准;术前虽未明确诊断,但术后病理证实为肝胆管结石相关肝内胆管癌患者。

2) 结石组:符合肝胆胆管结石的临床诊断标准以及术后病理证实无癌变患者。

3) 纳入患者各项影响学检查必须是各科固定的两位主任医师诊断。

4) 排除对象:合并肝外胆管癌患者;8年内存在其他肿瘤病史患者;临床资料不全患者。

1.1.2 观察指标

筛选各组患者性别、年龄、饮酒史、吸烟史、家族肿瘤史、糖尿病史、高血压史、乙肝病史、结石年限、胆管炎表现(黄疸、腹痛、发热)吸烟史、胆肠吻合手术史、早期取石(出现症状3年内取石)、胆道探查史、肝叶切除史、幼年阑尾切除史、结石分布部位(左肝/右肝/全肝)、肝功能生化指标(总胆红素、ALT、AST)等因素进行临床资料比较分析。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料比较及相关危险因素分析

回顾性纳入病例临床资料,包括性别、年龄、饮酒

史、抽烟史、家族肿瘤史、糖尿病史、高血压史、乙肝病史、结石年限、胆管炎表现(黄疸、腹痛、发热)抽烟史、胆肠吻合手术史、早期取石(出现症状3年内取石)、胆道探查史、肝叶切除史、幼年阑尾切除史、结石分布部位(左肝/右肝/全肝)、肝功能生化指标(总胆红素、ALT、AST);结石发现时间和年龄使用连续性变量描述,其他变量都采用二分类变量定义各危险因素。

1.2.2 CA199、CEA和影响学检查的检测

收集两组患者血清肿瘤标志物CA199、癌胚抗原CEA进行肿瘤组和结石组阳性率比较;再进行CA199、CEA单独及联合检查结果比较,评估其对肝胆管结石相关肝内胆管癌诊断的价值。

1.3 统计学方法

采用SPSS 19.0统计分析软件进行数据分析。连续性变量组间资料比较,满足正态分布者以 $\bar{x} \pm s$ 描述、采用t检验,不满足正态分布者以中位数及四分位间距描述、采用秩和检验;二分类变量采用 χ^2 检验。对HL-CC相关因素采用单因素,并对单因素分析中存在统计学差异的因素采取logistic回归模型多因素分析。对CEA、CA199检查肝胆管结石相关肝内胆管癌的准确性采取ROC曲线,并计算ROC曲线面积、敏感性、特异性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计意义。

2 结果与分析

2.1 一般资料比较及相关危险因素分析

由表3-1可见,家族肿瘤史、乙肝病史、胆肠吻合手术史、早期取石史差异有统计学意义($P < 0.05$);其他资料如:性别、年龄、高血压、烟酒史、结石部位、结石年限、胆道探查史、幼年阑尾切除史等差异均无统计学意义。

表3-1 肿瘤组与结石组患者一般资料对比

一般资料	肿瘤组 (n=63)	结石组 (n=192)	P
年龄(岁) ^{1>}	56.86 ± 9.93	55.37 ± 11.24	0.498
性别(个%) ^{2>}			
男	29 (46.03)	85 (44.27)	0.859
女	34 (53.97)	107 (55.73)	
饮酒史(个%) ^{2>}	9 (14.2)	22 (11.4)	0.653
抽烟史(个%) ^{2>}	23 (36.6)	51 (26.5)	0.184
家族肿瘤史(个%) ^{3>}	9 (14.2)	4 (2.11)	<0.001
糖尿病史(个%) ^{2>}	8 (12.7)	7 (3.7)	0.055
高血压史(个%) ^{2>}	7 (11.1)	13 (6.8)	0.397

一般资料	肿瘤组 (n=63)	结石组 (n=192)	P
乙肝病史 (个%) ^{2>}	27 (42.8)	53 (27.6)	0.023
结石年限 (年) ^{4>}	12.20 (10.70, 14.77)	11.60 (9.10, 14.37)	0.890
胆管炎 (个%) ^{2>}			
腹痛	47 (78.3)	170 (88.5)	0.217
黄疸	11 (17.5)	75 (39.1)	0.094
发热	13 (20.6)	63 (32.8)	0.101
胆肠吻合手术史 (个%) ^{2>}	10 (15.8)	12 (6.3)	0.022
早期取石 (<3年) ^{2>}	11 (17.4)	74 (38.6)	0.002
胆道探查手术史 (个%) ^{2>}	16 (25.4)	34 (17.7)	0.327
肝叶切除史 (个%) ^{2>}	10 (15.9)	16 (8.3)	0.155
幼年阑尾切除史 (个%) ^{2>}	8 (12.7)	9 (4.7)	0.099
结石部位 ^{2>} (左/右肝/全肝, 个)	34/9/20	112/33/47	0.227
肝脏萎缩 (个%) ^{2>}	36 (57.1)	107 (55.7)	0.650
总胆红素 (umol/L) ^{4>}	37.13 (22.91, 60.51)	27.26 (20.89, 29.64)	0.347
ALT (IU/L) ^{1>}	37.46 ± 27.56	45.49 ± 36.18	0.290
AST (IU/L) ^{1>}	33.03 ± 26.51	42.38 ± 37.14	0.110

注: 1>代表采用均数 ± 标准差对数据进行描述, 采用两独立样本t检验进行组间比较

2>代表采用绝对数及构成比对数据进行描述, 采用 χ^2 检验进行组间比较

3>代表采用绝对数及构成比对数据进行描述, 采用 χ^2 检验校正公式进行组间比较

4>代表采用中位数和四份位间距对数据进行描述, 采用两独立样本秩和检验进行组间比较

由表3-2可见, 对单因素分析中存在统计学差异的因素进行Logistic回归分析, 结果显示: 乙肝病史 (OR=3.621, 95%CI: 1.333-9.834, P=0.012), 胆肠吻合手术史 (OR=5.114, 95%CI: 1.734-15.097, P=0.004), 家族肿瘤史 (OR=16.831, 95%CI: 1.938-146.21, P=0.011) 是肝胆管结石相关肝内胆管癌的危险因素; 发病早期取石 (OR=0.315, 95%: 0.128-0.771, P=0.011) 是该病的保护因素。

表3-2 HL-ICC危险因素logistic回归分析

变量	B	SE	Wald χ^2	OR (95%CI)	P
家族肿瘤史	2.824	1.102	6.552	16.831 (1.938, 146.21)	0.011
乙肝病史	1.288	0.511	6.371	3.621 (1.333, 9.834)	0.012
早期取石	-1.155	0.456	6.389	0.315 (0.127, 0.772)	0.012
胆肠吻合手术史	1.633	0.553	8.733	5.114 (1.734, 15.097)	0.004

B: 回归系数 SE: 标准误

2.2 CA199、CEA对肝胆管结石相关肝内胆管癌诊断价值分析

2.2.1 CA199、CEA在肿瘤组和结石组中阳性率比较

表3-3可见, 肿瘤组患者CA199的阳性率84.1%, 结石组中阳性率为44.2%; 两者比较P<0.05, 差别存在统计学意义。CEA在肿瘤组的阳性率71.4%, 结石组中阳性率为42.1%; 两者比较P<0.05, 差别存在统计学意义。表明: CA199及CEA在肿瘤组升高程度及阳性率均高结石组患者, 故CA199、CEA在肝胆管结石相关肝内胆管癌与单纯肝胆管结石鉴别诊断中有一定指导意义。

表3-3 CA199、CEA在肿瘤组及结石组中阳性检测率

组别	总例数	阳性例数	阳性率	X ²	P
CA199	肿瘤组	63	53	84.1%	30.346 < 0.001
	结石组	192	85	44.2%	
CEA	肿瘤组	63	45	71.4%	16.226 < 0.001
	结石组	192	81	42.1%	

2.2.2 CA199、CEA单独及联合检查结果

表3-4可见, CA199单独检测与CEA单独检测相比, CA199检测肝胆管结石相关肝内胆管癌的灵敏度

较高, 特异度较低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); CA199+CEA联合检测与CA199、CEA单独检测相比, CA199+CEA的检测结果有较低的敏感度, 但特异度升相对较高, 差异存在统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 3-4 CA199、CEA 单独及联合检测结果比较 [n (%)]

组别	灵敏度	特异度
CA199	50 (79.4%) *	38 (60.3%) *
CEA	39 (61.9%)	54 (85.7%)
CA199+CEA	29 (46.0%) #	59 (93.7%) #

注: 与 CEA 相比, * $P < 0.05$; 与 CA199、CEA 相比, # $P < 0.05$

图 3-1 结果显示, 联合检测结果的曲线下面积为 0.827 (该值大于达到 0.6, 说明达到优质综合诊断价值的阈值), CA199 单独检测结果的曲线下面积为 0.532 (该值小于达到 0.6, 说明未达到优质综合诊断价值的阈值), 同时二者的曲线基本无重合 (代表与 CA199 单独检测相比, 联合检测的特异度和灵敏度在不同的区间可以做到二者兼顾, 因此 CA199 联合 CEA 诊断价值优于 CA199 单独检测的诊断价值)。

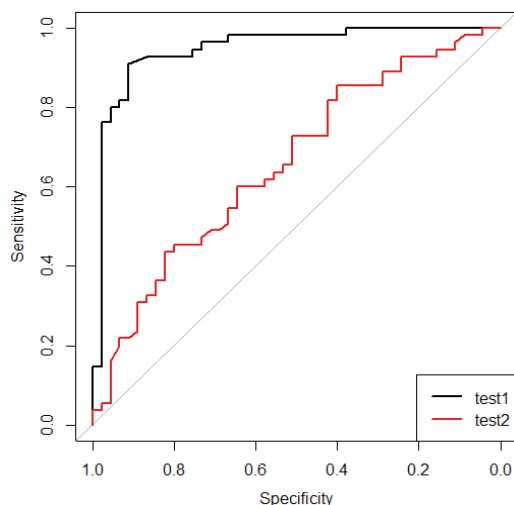


图 3-1 CA199 与 CA199 联合 CEA
诊断结果比较的 ROC 曲线

(test1 代表 CA199 联合 CEA 诊断结果, test2 代表 CA199 单独诊断结果)

图 3-2 结果显示, 联合检测结果的曲线下面积为 0.827 (该值大于达到 0.6, 说明达到优质综合诊断价值的阈值), CEA 单独检测结果的曲线下面积为 0.579 (该值小于达到 0.6, 说明未达到优质综合诊断价值的阈值), 同时二者的曲线基本无重合 (代表与 CA199 单独检测相比, 联合检测的特异度和灵敏度在不同的区间可以做到二者兼顾, 因此 CA199 联合 CEA 诊断价值优于 CEA 单独

检测的诊断价值)。

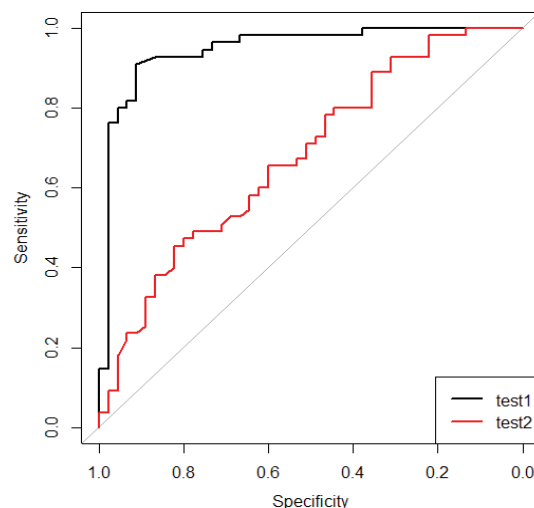


图 3-2 CEA 与 CA199 联合 CEA
诊断结果比较的 ROC 曲线

(test1 代表 CA199 联合 CEA 诊断结果, test2 代表 CEA 单独诊断结果)

3 讨论

3.1 临床特征及危险因素分析

肝胆管结石是胆石症的一种, 是指左右肝管开口以上胆管内的结石。在西方国家肝胆管结石很少见, 而在东亚地区, 如中国大陆、日本发病率较高^[2-4]。肝胆管结石良性疾病, 但常合并胆管炎、胆道狭窄、肝脓肿、肝萎缩或肝硬化而使得其预后较差; 以往研究已经证实: 肝胆管结石是肝内胆管癌变确定的危险因素^[8, 9]。有研究表明: 肝胆管结石尤其是胆色素结石更容易导致癌变^[19]。肝胆管结石相关肝内胆管癌的临床表现缺乏特异性, 常表现为上腹部疼痛、黄疸、畏寒发热等; 与肝胆管结石临床表现极其相似, 并常被结石症状所掩盖、很难鉴别, 并且缺乏特异的诊断手段。实验室检查常表现为: 碱性磷酸酶, 肿瘤标志物升高^[20]。然而每个影像学检查, 肝胆管结石鉴别肝胆管结石相关肝内胆管癌与纤维化中存在许多局限性, 很难区分狭窄、浸润型胆管癌, 肿块型胆管癌和炎性假瘤, 因为受累的肝叶经常变得纤维化和瘢痕组织^[21, 22]。因此, 对肝胆管结石的患者要注意是否合并胆管癌; 做到早发现、早诊断、早治疗是改善肝胆管结石相关肝内胆管癌患者预后最有效的途径。肝胆管结石相关肝内胆管癌危险因素研究是近年研究热点^[23-25]: 一些可疑危险因素如血清碱性磷酸酶升高、肝硬化、血清碱性磷酸酶增高、HBV 感染等。幼年阑尾切除是否为危险因素仍有争议^[26]。Zen 等报道: 胆管癌发生的高危因素之一是糖尿病^[27]。既往文献报道, 肝胆管结石相关

肝内胆管癌的危险因素有肝萎缩, 结石位置, 胆管炎症状, 胆肠吻合术^[28, 39, 30]。了解该病临床特点、探究危险因素、全面结合实验室检查和影像学检查, 能有效提高术前诊断、提高根治性切除机会, 改善其预后。

本研究中胆肠内引流术是危险因素之一。在肝胆管结石患者行胆肠内引流术, 能够解决患者胆道狭窄的同时也增加的胃肠道消化液向胆道的反流, 引起反流性胆管炎而导致上皮细胞化生, 长期反流也增加了结石复发的几率; 从而纳入增加胆管上皮细胞的癌变风险^[31]。故治疗肝胆管结石患者时、避免盲目使用胆肠内引流术、需严格把握其适应症。此外, 本研究发现早期手术取石是该病的保护因素。早期手术取石能解除结石对胆管壁的机械刺激及胆道梗阻引起的细菌感染, 降低胆管上皮的腺瘤样增生及非典型性增生, 从而降低癌变率。HBV感染是肝内胆管癌的危险因素已经得到公认。本研究发现HBV感染也是肝胆管结石相关肝内胆管癌的危险因素; 但近年来有研究表明: 肿瘤生物学特性有所不同在HBV感染相关性肝内胆管癌与HBV阴性肝内胆管癌之间^[32], 癌变病理学途径亦不同, HBV并不是肝胆管结石相关肝内胆管癌的危险因素。

既往文献报道, 胆管癌发生的高危因素之一是糖尿病^[27], 其机制是胰岛素样生长因子受体肝内胆管细胞内得到高度表达^[33], 其受体的代偿性上调可以加快肿瘤细胞的生长。同时糖尿病患者存在内环境代谢紊乱及免疫功能低下, 均可加快肿瘤细胞的生长。本研究糖尿病不是肝胆管结石相关肝内胆管癌的危险因素。既往有研究表明^[23]幼年阑尾切除史是危险因素之一, 本研究未发现幼年阑尾切除史和肝胆管结石相关肝内胆管癌的发生有明显相关性。

3.2 CA199、CEA分析

CA199是反映肿瘤存在的化学类物质, 见于胚胎组织或在肿瘤组织中的含量大大超过正常组织含量, 是一种新的肿瘤标志物。CA199属于1型糖类抗原, 主要由唾液蛋白和唾液糖脂组成, 明显升高可见于内胚层细胞分化而来的多种上皮类恶性肿瘤的血清中。如在胆囊癌、结肠癌、卵巢癌、胰腺癌、胆管癌等患者血清中均有不同程度的升高^[34, 35, 36]。血清CA199浓度大于100U/mL时认为对胆管癌有意义。CEA是一种由内胚层分化而来的、具有人类胚胎抗原特性的酸性糖蛋白, 它是细胞膜的结构蛋白并存在于癌症细胞表面。形成于细胞浆内, 然后经过细胞膜分泌到细胞外, 再进入周围体液。常在由内胚层细胞分化而来的上皮类恶性肿瘤的血清中有

明显升高。如: 膀胱癌、结直肠癌、阴茎、胰腺癌、阴道上皮癌等患者血清中均有不同程度的升高^[37, 38, 39]。WatanabeM等^[34]在体内外培养试管中发现胆管细胞分泌大量的CEA, 临床上以血清水平>100U/ML对胆管癌具有诊断意义。

本研究中, 肿瘤组患者CA199的阳性率84.1%, 结石组中阳性率为44.2%; 两者比较 $P < 0.05$, 差别存在统计学意义。CA242在肿瘤组的阳性率71.4%, 结石组中阳性率为42.1%; 两者比较 $P < 0.05$, 差别存在统计学意义。CA199及CEA在肿瘤组升高程度及阳性率均高于结石组患者, 表明CA199、CEA在肝胆管结石相关肝内胆管癌和单纯肝胆管结石两者鉴别诊断中有一定指导意义。CA199、CEA单独及联合检查结果表明: CA199单独检测与CEA单独检测相比, CA199检测肝胆管结石相关肝内胆管癌的灵敏度较高, 特异度较低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); CA199+CEA联合检测与CA199、CEA单独检测相比, CA199+CEA的检测结果显示, 联合检测结果的曲线下面积为0.827(该值大于达到0.6, 说明达到优质综合诊断价值的阈值), CA199单独检测结果的曲线下面积为0.532(该值小于达到0.6, 说明未达到优质综合诊断价值的阈值), 同时二者的曲线基本无重合(代表与CA199单独检测相比, 联合检测的特异度和灵敏度在不同的区间可以做到二者兼顾, 因此CA199联合CEA诊断价值优于CA199单独检测的诊断价值)。图2结果显示, 联合检测结果的曲线下面积为0.827(该值大于达到0.6, 说明达到优质综合诊断价值的阈值), CEA单独检测结果的曲线下面积为0.579(该值小于达到0.6, 说明未达到优质综合诊断价值的阈值), 同时二者的曲线基本无重合(代表与CA199单独检测相比, 联合检测的特异度和灵敏度在不同的区间可以做到二者兼顾, 因此CA199联合CEA诊断价值优于CEA单独检测的诊断价值)。

4 讨论

4.1 临床特征及危险因素分析

该病发生率存在地区差异, 在西方国家肝胆管结石很少见, 而在东亚地区, 如中国大陆、韩国、日本发病率较高^[2-4]。肝胆管结石良性疾病, 但常合并胆管炎、胆道狭窄、肝脓肿、肝萎缩或肝硬化而使得其预后较差; 以往研究已经证实: 肝胆管结石是肝内胆管癌变确定的危险因素^[8, 9]。有研究表明: 肝胆管结石尤其是胆色素结石更容易导致癌变^[19]。肝胆管结石相关肝内胆

管癌的临床表现缺乏特异性,常表现为上腹部疼痛、黄疸、畏寒发热等;与肝胆管结石临床表现极其相似,并常被结石症状所掩盖、很难鉴别,并且缺乏特异的诊断手段。实验室检查常表现为:碱性磷酸酶,肿瘤标志物升高^[20]。在影像学检查方面常依靠B超,CT和MRI。然而每个影像学检查,肝胆管结石鉴别肝胆管结石相关肝内胆管癌与纤维化中存在许多局限性,很难区分狭窄,浸润型胆管癌,肿块型胆管癌和炎性假瘤,因为受累的肝叶经常变得纤维化和瘢痕组织^[21, 22]。对于肝胆管结石患者,一定要筛查是否合并胆管癌的可能,要结合各种影像学检查及实验室指标结果做出综合的判断。虽然对肝胆管结石相关的术前诊断有所提升,但仍然是个挑战。因此,对肝胆管结石的患者要注意是否合并胆管癌;做到早发现、早诊断、早治疗是改善肝胆管结石相关肝内胆管癌患者预后最有效的途径。肝胆管结石相关肝内胆管癌危险因素研究是近年研究热点^[23-25]:一些可疑危险因素如血清碱性磷酸酶升高、肝硬化、血清碱性磷酸酶增高、HBV感染等。幼年阑尾切除是否为危险因素仍有争议^[26]。Zen等报道:胆管癌发生的高危因素之一是糖尿病^[27]。既往文献报道,肝胆管结石相关肝内胆管癌的危险因素有肝萎缩,结石位置,胆管炎症状,胆肠吻合术^[28, 39, 30]。了解该病临床特点、探究危险因素、全面结合实验室检查和影像学检查,能有效提高术前诊断、提高根治性切除机会,改善其预后。

本研究中胆肠内引流术是危险因素之一。在肝胆管结石患者行胆肠内引流术,能够解决患者胆道狭窄的同时也增加的胃肠道消化液向胆道的反流,引起反流性胆管炎而导致上皮细胞化生,长期反流也增加了结石复发的几率;从而纳入增加胆管上皮细胞的癌变风险^[31]。故治疗肝胆管结石患者时、避免盲目使用胆肠内引流术、需严格把握其适应症。此外,本研究发现早期手术取石是该病的保护因素。早期手术取石能解除结石对胆管壁的机械刺激及胆道梗阻引起的细菌感染,降低胆管上皮的腺瘤样增生及非典型性增生,从而降低癌变率。HBV感染是肝内胆管癌的危险因素已经得到公认。本研究发现HBV感染也是肝胆管结石相关肝内胆管癌的危险因素;但近年来有研究表明:肿瘤生物学特性有所不同在HBV感染相关性肝内胆管癌与HBV阴性肝内胆管癌之间^[32],癌变病理学途径亦不同,HBV并不是肝胆管结石相关肝内胆管癌的危险因素。

既往文献报道,胆管癌发生的高危因素之一是糖尿病^[27],其受体的代偿性上调可以加快肿瘤细胞的生长。

同时糖尿病患者存在内环境代谢紊乱及免疫功能低下,均可加快肿瘤细胞的生长。本研究糖尿病不是肝胆管结石相关肝内胆管癌的危险因素。既往有研究表明^[23]幼年阑尾切除史是危险因素之一,本研究未发现幼年阑尾切除史和肝胆管结石相关肝内胆管癌的发生有明显相关性。

4.2 CA199、CEA分析

CA199是反映肿瘤存在的化学类物质,见于胚胎组织或在肿瘤组织中的含量大大超过正常组织含量,是一种新的肿瘤标志物。CA199属于1型糖类抗原,主要由唾液蛋白和唾液糖脂组成,明显升高可见于内胚层细胞分化而来的多种上皮类恶性肿瘤的血清中。血清CA199浓度大于100U/mL时认为对胆管癌有意义。CEA是一种由内胚层分化而来的、具有人类胚胎抗原特性的酸性糖蛋白,它是细胞膜的结构蛋白并存在于癌症细胞表面。形成于细胞浆内,然后经过过细胞膜分泌到细胞外,再进入周围体液。

本研究中,肿瘤组患者CA199的阳性率84.1%,结石组中阳性率为44.2%;两者比较 $P < 0.05$,差别存在统计学意义。CA242在肿瘤组的阳性率71.4%,结石组中阳性率为42.1%;两者比较 $P < 0.05$,差别存在统计学意义。CA199及CEA在肿瘤组升高程度及阳性率均高于结石组患者,表明CA199、CEA在肝胆管结石相关肝内胆管癌和单纯肝胆管结石两者鉴别诊断中有一定指导意义。CA199、CEA单独及联合检查结果表明:CA199单独检测与CEA单独检测相比,CA199检测肝胆管结石相关肝内胆管癌的灵敏度较高,特异度较低,差异有统计学意义($P < 0.05$);CA199+CEA联合检测与CA199、CEA单独检测相比,CA199+CEA的检测结果有较低的敏感度,但特异度升相对较高,差异存在统计学意义($P < 0.05$)。图1结果显示,联合检测结果的曲线下面积为0.827(该值大于达到0.6,说明达到优质综合诊断价值的阈值),CA199单独检测结果的曲线下面积为0.532(该值小于达到0.6,说明未达到优质综合诊断价值的阈值),同时二者的曲线基本无重合(代表与CA199单独检测相比,联合检测的特异度和灵敏度在不同的区间可以做到二者兼顾,因此CA199联合CEA诊断价值优于CA199单独检测的诊断价值)。图2结果显示,联合检测结果的曲线下面积为0.827(该值大于达到0.6,说明达到优质综合诊断价值的阈值),CEA单独检测结果的曲线下面积为0.579(该值小于达到0.6,说明未达到优质综合诊断价值的阈值),同时二者的曲线基本无重合(代表与CA199单独检

测相比, 联合检测的特异度和灵敏度在不同的区间可以做到二者兼顾, 因此CA199联合CEA诊断价值优于CEA单独检测的诊断价值)。

综上所述, 本研究的结论: 1.胆肠吻合手术史、乙肝病史、家族肿瘤史是肝胆管结石相关肝内胆管癌的危险因素; 发病早期取石是其保护因素, 可能降低肝内胆管癌发生率, 对预防肝胆管结石癌变, 改善预后有积极作用。2.CA199、CEA对肝胆管结石相关肝内胆管癌与单纯肝内胆管结石的鉴别有一定的指导意义。CA199、CEA单独及联合检查结果表明: CA199与CEA检测相比, CA199检测HL-ICC的灵敏度较高, 特异度较低; CA199+CEA与CA199、CEA单独检测相比, 其检测结果敏感度虽低, 但特异度升高。CA199联合CEA诊断价值优于CA199、CEA单独检测的诊断价值。

参考文献:

- [1]Su CH, Lui WY, P' eng FK. Relative prevalence of gallstone diseases in Taiwan. A nationwide cooperative study. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 764-768 [PMID: 1563321 DOI: 10.1007/BF01296436]
- [2]Kim MH, Lim BC, Myung SJ, Lee SK, Ohrr HC, Kim YT, Roe IH, Kim JH, Chung JB, Kim CD, Shim CS, Yun YB, Min YI, Yang US, Kang JK. Epidemiological study on Korean gallstone disease: a nationwide cooperative study. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1674-1683 [PMID: 10492152]
- [3]Park YH, Park SJ, Jang JY, Ahn YJ, Park YC, Yoon YB, Kim SW. Changing patterns of gallstone disease in Korea. *World J Surg* 2004; 28: 206-210 [PMID: 14708060 DOI: 10.1007/s00268-003-6879-x]
- [4]Tazuma S. Gallstone disease: Epidemiology, pathogenesis, and classification of biliary stones (common bile duct and intrahepatic) . *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 1075-1083 [PMID: 17127189 DOI: 10.1016/j.bpg.2006.05.009]
- [5]Uchiyama K, Kawai M, Ueno M, Ozawa S, Tani M, Yamaue H. Reducing residual and recurrent stones by hepatectomy for hepatolithiasis. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 626-630 [PMID: 17468921 DOT: 10.1007/s 11605 -006-0024-8]
- [6]Park JS, Jeong S, Lee DH, Bang BW, Lee JI, Lee JW, Kwon KS, Kim HK, Shin YW, Kim YS, Park SG. Risk factors for longterm outcomes after initial treatment in hepatolithiasis. *J Korean Med Sci* 2013; 28: 1627-1631 [PMID: 24265526 DOI: 10.3346/ jkms.2013.28.11.1627]
- [7]Tsui WM, Chan YK, Wong CT, Lo YF, Yeung YW, Lee YW. Hepatolithiasis and the syndrome of recurrent pyogenic cholangitis: clinical, radiologic, and pathologic features. *Semin Liver Dis* 2011; 31: 33-48 [PMID: 21344349 DOI: 10.1055/s-0031-1272833]
- [8]Blechacz B, Komuta M, Roskams T, Gores GJ. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 512-522 [PMID: 21808282 DOI: 10.1038/nrgastro.2011.131]
- [9]Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011; 54: 173-184 [PMID: 21488076 DOI: 10.1002/ hep.24351]
- [10]Liu CL, Fan ST, Wong J. Primary biliary stones: diagnosis and management. *World J Surg* 1998; 22: 1162-1166 [PMID: 9828725 DOI: 10.1007/s002689900536]
- [11]Su CH, Shyr YM, Lui WY, P' Eng FK. Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 1997; 84: 969-973 [PMID: 9240138 DOI: 10.1002/bjs.1800840717]
- [12]Uenishi T, Hamba H, Takemura S, Oba K, Ogawa M, Yamamoto T, Tanaka S, Kubo S. Outcomes of hepatic resection for hepatolithiasis. *Am J Surg* 2009; 198: 199-202 [PMID: 19249730 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2008.08.02 0]
- [13]Nakayama F, Soloway RD, Nakama T, et al. Hepatolithiasis in East Asia. Retrospective study. *Dig Dis Sci*, 1986; 31 (1): 21- 26.
- [14]Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology*, 2011; 54 (1): 173-184.
- [15]Chijiwa K, Ichimiya H, Kuroki S, et al. Late development of cholangiocarcinoma after the treatment of hepatolithiasis. *Surg Gynecol Obstet*, 1993; 177 (3): 279-282.
- [16]Tsunoda T, Furui J, Yamada M, et al. Caroli's disease associated with hepatolithiasis: a case report and review of the Japanese literature. *Gastroenterol Jpn*, 1991; 26 (1): 74-79.
- [17]Yang NJ, Song B, Wu B, et al. CT and MR imaging differences between intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma with invasions to biliary tracts. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2009; 40 (3): 525-528.

- [18]Jo JH, Chung MJ, Park JY, et al.High serum CA19-9 levels are associated with an increased risk of cholangiocarcinoma in patients with an increased risk of cholangiocarcinoma in patients with intrahepatic duct stones: a case-control study. *Surg Endosc*, 2013; 27 (11): 4210-4216.
- [19]Jo JH, Chung MJ, Park JY, Bang S, Park SW, Kim KS, Lee WJ, Song SY, Chung JB. High serum CA19-9 levels are associated with an increased risk of cholangiocarcinoma in patients with intrahepatic duct stones: a case-control study. *Surg Endosc* 2013; 27: 4210-4216 [PMID: 23760942 DOI: 10.1007/s00464-013-3025-1]
- [20]Mori T, Sugiyama M, Atomi Y. Gallstone disease: Management of intrahepatic stones. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 1117 -1137 [PMID: 17127192 DOI: 10.1016/j.bpg.2006.05.010]
- [21]Menias CO, Surabhi VR, Prasad SR, Wang HL, Narra VR, Chintapalli KN. Mimics of cholangiocarcinoma: spectrum of disease. *Radiographics* 2008; 28: 1115-1129 [PMID: 18635632 DOI: 10.1148/rg.284075148]
- [22]Suzuki Y, Mori T, Abe N, et al.Predictive factors for cholangiocarcinoma associated with hepatolithiasis determined on the basis of Japanese Multicenter study.*Hepatol Res*, 2012; 42 (2): 166-170.
- [23]Zhou HB, Wang H, Li YQ, et al.Hepatitis B virus infection: a favorable prognostic factor for intrahepatic cholangiocarcinoma after resection. *World J Gastroenterol*, 2011; 17 (10): 1292-1303.
- [24]Liu ZY, Zhou YM, Shi LH, et al.Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in patients with hepatolithiasis: a casecontrol study.*Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2011; 10 (6): 626-631.
- [25]Kim YT, Byun JS, Kim J, et al.Factors predicting concurrent cholangiocarcinomas associated with hepatolithiasis. *Hepatogastroenterology*, 2003; 50 (49): 8-12.
- [26]Jing W, Jin G, Zhou X, et al.Diabetes mellitus and increased risk of cholangiocarcinoma: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev*, 2012; 21 (1): 24-31.
- [27]Suzuki Y, Mori T, Abe N, Sugiyama M, Atomi Y. Predictive factors for cholangiocarcinoma associated with hepatolithiasis determined on the basis of Japanese Multicenter study. *Hepatol Res* 2012; 42: 166-170 [PMID: 22151748 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2011.00908.x]
- [28]Zhang XJ, Jiang Y, Wang X, Tian FZ, Lv LZ. Comparatively lower postoperative hepatolithiasis risk with hepaticocholedochostomy versus hepaticojejunostomy. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2010; 9: 38-43 [PMID: 20133227]
- [29]Hur H, Park IY, Sung GY, Lee DS, Kim W, Won JM. Intrahepatic cholangiocarcinoma associated with intrahepatic duct stones. *Asian J Surg* 2009; 32: 7-12 [PMID: 19321396 DOI: 10.1016/S1015-9584 (09) 600 02-6]
- [30]Ohta T, Nagakawa T, Ueda N, et al.Mucosal dysplasia of the liver and the intraductal variant of peripheral cholangiocarcinoma in hepatolithiasis.*Cancer*, 1991; 68 (10): 2217-2 223.
- [31]Liu ZY, Zhou YM, Shi LH, et al.Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in patients with hepatolithiasis: a casecontrol study. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2011; 10 (6): 626-631.
- [32]Alvaro D, Barbaro B, Franchitto A, et al.Estrogens and insulin -like growth factor 1 modulate neoplastic cell growth in human cholangiocarcinoma.*Am J Pathol*, 2006; 169 (3): 877- 888.
- [33]黄长玉, 黄建富, 殷凤峙, 等.肝胆管结石合并肝胆管癌临床特征的探讨[J].肝胆外科杂志, 2001; 9 (2): 91.